

**Over Genen en Genieten
Signalen, Sensoren en Signaturen**

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de Voeding, Metabolisme en Genomics
bij het departement Agrotechnologie en Voeding
van Wageningen Universiteit
op donderdag 6 juni 2002
door
Michael Müller

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en Heren,

Vandaag neem ik u mee naar een microscopisch kleine wereld van signalen, sensoren en signaturen, naar de moleculaire wereld van de voeding van de mens.

We weten het allemaal: zonder voeding geen leven. Voeding is met recht een *levensmiddel*. Ieder levend wezen heeft voedsel nodig en dat elke dag. Wij mensen in de moderne westerse wereld hebben een heel breed spectrum aan voedingsmiddelen tot onze beschikking. Het zijn fantastisch mooie tijden, we hebben de keuze om gezond, lekker en veilig voedsel te eten. En we hebben de mogelijkheid om ervan te genieten.

Het probleem is echter dat we de overmaat aan voeding die vroeger als een luxe werd beschouwd nu meer als last en gevaar voor onze gezondheid zien. De overvoeding in het westerse luilekkerland is een groot probleem voor de volksgezondheid en zodoende een grote wetenschappelijke uitdaging voor ons voedingswetenschappers.

Voedingsonderzoek in Wageningen heeft een lange traditie en staat nationaal en internationaal hoog aangeschreven. Maar nu is er nog een niveau bijgekomen, het niveau van de cel. De afdeling Humane Voeding & Epidemiologie bestaat dus nu uit drie leerstoelgroepen en verricht wetenschappelijk onderzoek op het gebied van voeding en gezondheid van de mens op drie niveaus:

Populatie : Voeding en epidemiologie

Individu: Voeding en gezondheidsleer

Cel: Voeding, metabolisme en genomics

Naar dat niveau wil ik u nu meenemen op een fascinerende reis door de moleculaire wereld van voeding en gezondheid van de mens. Voor de ouverture beginnen we met een snelle vlucht door de niveaus met foto's van de fascinerende film "Power of ten" van de gebroeders Eames uit 1977.

Bij 1 meter zie je duidelijk de mens, je zoomt verder in en bij 10 tot de macht -5 ben je bij de cel, 10 tot de macht -6 bij de celmembraan, 10 tot de macht -7 bij de genen in de kern, en bij 10 tot de macht -8 of 10 nanometer zijn wij bij de dubbel helix van de DNA.

Dat is het moleculaire niveau waarop wij naar voeding en haar rol voor de gezondheid van de mens willen kijken. Dit wordt "Molecular Nutrition" of "Moleculaire

Voedingsleer” genoemd: het nutriëntenmolecuul, de voedingsrelevante genen en de corresponderende eiwitten staan centraal.

Recent hebben we een aantal fantastische methoden in handen gekregen waardoor we in staat zijn als het ware met een vergrootglas naar de moleculaire effecten van nutriënten zoals aminozuren, vetzuren, suikers en andere stoffen uit voeding in ons lichaam te kijken.

In mijn lezing behandel ik de volgende onderwerpen:

1. Nutriënten als moleculen die een bepaalde informatie met zich meedragen en van groot belang zijn voor de nauwkeurige regulatie van het metabolisme.
2. De biologische niveaus waarop deze regulatie plaatsvindt.
3. De rol van bepaalde organen voor het metabolisme van nutriënten.
4. Wat doen cellen met nutriënten: De rol van membraantransporteiwitten voor de biobeschikbaarheid van nutriënten.
5. Nutriënten en genen.
6. Voeding en genomics - grote kansen voor Nutrigenomics.

Nutriënten zijn moleculen die bepaalde informatie bevatten en cellen zijn in staat om deze informatie te herkennen en vervolgens adequaat te reageren door bijvoorbeeld hun metabolisme aan te passen.

Hier zijn twee belangrijke moleculen voor de energiestofwisseling weergegeven; het verzadigde vetzuurmolecuul palmitinezuur en het suikermolecuul glucose. Beide moleculen zijn een bron van energie voor een cel. Toch is de response van cellen op beide nutriënten heel verschillend. Palmitinezuur, in een gemiddeld dieet het meest aanwezige verzadigde vetzuur, is energie in de meest geconcentreerde vorm. Het is slecht wateroplosbaar (en dus een slecht vervoerbare vorm van energie), maar een goede mogelijkheid om energie langdurig op te slaan. Dit in tegenstelling tot glucose dat heel goed oplosbaar is in water (en dus goed vervoerbaar) en dat het lichaam direct energie levert.

Nutriënten en hun metabolieten worden specifiek door cellen herkend doordat er eiwitten zijn die met hoge affiniteit voor deze herkenning en een adequate response verantwoordelijk zijn. Hier wordt het voorbeeld van een eiwit met enzymatische activiteit getoond, het enzym hexokinase, dat er in de cel voor zorgt dat opgenomen glucose tot glucose-6-phosphat gefosforyleerd wordt. In deze animatie is duidelijk te zien dat het enzym zijn conformatie verandert en dergelijke conformatieveranderingen gaan meestal ook gepaard met een verandering in functie. Dit is ook van groot belang voor eiwitten die later worden besproken en tot de groep van kernreceptoreiwitten behoren die voor vele effecten van nutriënten, met name lipiden, verantwoordelijk zijn.

Voor het goed functioneren van de stofwisseling is een exacte en snelle regulatie nodig. Voor voeding vindt eigenlijk op elk niveau in het lichaam regulatie plaats: Op orgaan-, cel-, membraan-, eiwit- en genniveau.

Het orgaanniveau

Als we eten komen voedingsstoffen via mond, slokdarm en maag uiteindelijk in de dunne darm terecht. Eiwitten worden tot vrije aminozuren of di- en tripeptiden afgebroken, lipiden worden tot vrije vetzuren of monoacylglycerol en koolhydraten tot monosacchariden omgezet. Hierna vindt er opname van deze componenten in cellen plaats. Vanuit de darm komen nutriënten via bloed en lymfe in de lever, in het vetweefsel en in de rest van het lichaam. Voor de orgaan-afhankelijke regulatie spelen darm, lever en vetweefsel de grootste rol en daarom staan deze organen in de belangstelling van mijn leerstoelgroep.

Binnen ons eerste jaar in Wageningen is deze groep uitgegroeid tot 12 onderzoekers die allemaal met verschillende onderwerpen uit het moleculaire voedingsonderzoek bezig zijn: de groep van KNAW fellow Sander Kersten, met post-doc Stéphan Mandard en de AIO's Fokko Zandbergen en David Patsouris. Zij onderzoeken in door NWO, NWO-Genomics en door het Diabetes Fonds gefinancierd onderzoek hoe het energie-metabolisme gereguleerd wordt en welke rollen PPARs en vrije vetzuren hierbij spelen.

De “darm” groep bestaat uit de post-doc Guido Hooiveld en de AIO's Heleen van den Bosch en Meike Bünger. Zij onderzoeken in door de onderzoeksschool VLAG en IOP-Genomics gefinancierde projecten hoe de nutriënten opname via membraan transporteiwitten in de dunne darm gereguleerd wordt, hoe nutriënten, met name vetzuren, de gentranscriptie in de dunne darm reguleren en welke rol hierbij bepaalde nucleaire receptoren spelen.

De “lever/bloed” groep is nog vrij nieuw. Hier onderzoeken toegevoegd docent Elgin Lichtenauer en nog twee aan te stellen AIO's, in door de stichting “Zuivel, Voeding en Gezondheid” en het “Center for Human Nutrigenomics” gefinancierde projecten, de mogelijkheid om bloedcel genexpressie voor moleculair voedingsonderzoek te gebruiken en welke rol de acuut fase response van de lever op het vetzuur metabolisme speelt.

De hele moleculaire voedingsgroep wordt door de analisten Jan Harryvan en Jolanda van der Meijde ondersteund.

Het celniveau

Het is opmerkelijk dat voeding eerst helemaal tot in de kleinste componenten wordt afgebroken om vervolgens weer tot macromoleculen te worden opgebouwd. Is dat geen verspilling van energie? Nee, natuurlijk niet. Door de evolutie is ons spijsverteringssysteem geoptimaliseerd om heel efficiënt voedingscomponenten te resorberen. Alleen kleine componenten worden in de dunne darm opgenomen, wat in eerste instantie energie kost, maar later wordt deze energie weer in overmaat teruggewonnen.

We weten nu ook beter waarom deze resorptie van nutriënten in de darm zo efficiënt verloopt. Een cel is omgeven door een membraan die hoofdzakelijk uit fosfolipiden is opgebouwd. Deze membraan vormt een excellente barrière voor b.v. water, ionen en endogene metabolieten. Ook voor nutriënten is de membraan een barrière en zonder membraan-transporteiwitten wordt geen nutriënt in een cel opgenomen. In de apicale membraan van de dunne darm zijn voor alle nutriënten transporteiwitten aanwezig die heel effectief monomere voedingscomponenten opnemen.

Een voorbeeld is de darm vetzuurtransporter FATP4 die lid is van een groep van 6 homologe specifieke transporteiwitten die in verschillende weefsels tot expressie komen.

Deze transporteiwitten zijn verantwoordelijk voor de opname van middel- tot langketenige vetzuren die dus niet via eenvoudige diffusie in cellen worden opgenomen. FATP4 is specifiek voor de dunne darm en zorgt voor de opname van vetzuren met meer dan 12 C atomen (dus niet kortketenige vetzuren zoals boterzuur). We willen de regulatie van deze transporter en zijn relevantie voor de biobeschikbaarheid van vetzuren bestuderen.

Een andere transporter in de darm is MDR1 P-glycoproteïne, één van de circa 50 leden tellende familie van zogenaamde ABC (ATP-Bindende Cassette) transporteiwitten. Deze eiwitten gebruiken ATP om organische verbindingen door membranen te bewegen. Aan de hand van de MDR1-transporter wil ik laten zien hoe ABC-transporters werken. MDR1 is in staat om verschillende types hydrofobe verbindingen uit een cel te pompen. Dat is heel vervelend in tumorcellen omdat het de therapie met antikankergeneesmiddelen kan verstoren (daarom de naam multidrug resistentie = MDR) maar heel nuttig in normale organen zoals darm, nier, lever, placenta of bloed-hersenbarrière omdat het verhindert dat toxische stoffen zich in cellen ophopen. Hoe het transport via MDR1 precies gaat is nog niet helemaal duidelijk: 1) via een stofzuigermechanisme 2) via een flippase of 3) via een pompmechanisme. Het systeem werkt vrij effectief en deze en andere ABC-transport eiwitten (zoals MRP2, ABCG2, ABCG5, ABCG8) zorgen ervoor dat we potentieel giftige stoffen die in voeding aanwezig zijn niet via de darm opnemen. Deze transporteiwitten zijn waarschijnlijk ook relevant voor de biobeschikbaarheid van voedingscomponenten zoals flavonoïden, foliumzuur of sterolen (b.v. uit planten). We bestuderen de regulatie van deze darm transporteiwitten door voedingscomponenten en hun relevantie voor de biobeschikbaarheid van nutriënten.

Aan de hand van het goed onderzochte galzouttransport in de lever wil ik uitleggen hoe fantastisch cellen met behulp van regulatieve sensormechanismen intracellulaire concentraties van metabolieten kunnen meten, controleren en zich kunnen beschermen. In het geval van galzouten beschermt een levercel zich tegen te hoge concentraties van deze giftige, maar voor het lipidenmetabolisme belangrijke, moleculen. Galzouten worden door het natriumafhankelijk transporteiwit NTCP effectief uit het portale bloed opgenomen. In de levercel worden ook uit cholesterol nieuwe galzouten aangemaakt. Via de specifieke ABC-transporter BSEP in het apicale membraan van hepatocyten worden deze galzouten vervolgens de gal ingepompt onder verbruik van ATP. Onder condities van verhoogde serum galzoutconcentraties en stijgende intracellulaire galzoutconcentraties treedt een interessant mechanisme in werking. De galzoutmoleculen binden aan de galzoutreceptor in de celkern, FXR genoemd, en deze zo geactiveerde receptor remt de expressie van genen voor de biosynthese van galzouten, het verhoogt de capaciteit van de apicale galzouttransporter BSEP en remt de synthese van de basolaterale opnametransporter NTCP. Verder worden nog andere enzymen en transporters geactiveerd en het resultaat is dat de intracellulaire galzoutconcentratie weer daalt.

De cel heeft dus efficiënte en gevoelige sensorsystemen om de intracellulaire concentratie van metabolieten te meten en door veranderingen in gen- en eiwitexpressie bepaalde functionele eigenschappen aan te passen.

Het zou heel interessant zijn om de activiteit van b.v. darmtransporters te kunnen moduleren, om zo bepaalde transporteiwitten voor nutriënten die slecht worden opgenomen te induceren en anderen die bepaalde voedingscomponenten te effectief opnemen juist in hun activiteiten te verlagen.

Het genniveau

Het paradigma van de moleculaire biologie geeft aan hoe de genomische informatie wordt afgelezen. Voor de aanmaak van een bepaald eiwit wordt eerst het coderende stuk DNA op een chromosoom afgelezen en via gentranscriptie in mRNA omgezet. Dit wordt via translatie in een eiwitstructuur vertaald. Op al deze niveaus kan regulatie plaatsvinden. De genregulatie is heel belangrijk omdat zij bepaalt wanneer, hoeveel en in welke cel een gen wordt afgelezen. Hiervoor heeft een cel een ingenieus systeem van enzymen en DNA-bindende eiwitten, zogenaamde transcriptiefactoren. Er zijn meer dan 2000 verschillende transcriptiefactoren in het humane genoom en een hele groep van deze factoren speelt ook voor de metabole response op voeding en genregulatie door voeding een uitermate belangrijke rol.

Een grote groep van deze transcriptiefactoren zijn de leden der superfamilie van nucleaire receptoren. Deze transcriptiefactoren worden ook wel nucleaire hormoonreceptoren genoemd omdat zij met hoge affiniteit steroïde hormonen zoals oestrogeen, progesteron of Vitamine D3 binden. Deze nucleaire receptoren zijn in de kern gelokaliseerd en zij hebben een DNA-bindend domein en een domein waaraan een ligand met hoge specificiteit bindt. Door deze ligandenbinding wordt de receptor geactiveerd en induceert hij zo vervolgens de transcriptie van het gen waaraan hij bindt.

In de laatste jaren is duidelijk geworden dat er ook een groep van receptoren is die geen hormonen maar uit de voeding afkomstige lipiden en hun metabolieten bindt of andere hydrofobe moleculen. Deze groep is van buitengewone betekenis voor het moleculaire voedingsonderzoek geworden. Zij staat ook voor ons onderzoek in het middelpunt van de belangstelling. Bovendien is er ook nog een hele groep van potentiële receptoreiwitten waarvan nog geen ligand bekend is (orphan receptoren). Mogelijk zijn ook deze voor het moleculaire voedingsonderzoek belangrijk.

Een aantal voorbeelden van nucleair receptoren met relevantie voor voedingsonderzoek is in de afbeelding te zien. Vetzuren binden aan PPARs, RXR en LXR, voor cholesterol en andere steroïden zijn LXR, FXR, PXR en CAR belangrijk, voor 1,25-OH-vitamine D3 de vitamine D receptor, Vitamine A metabolieten binden aan RAR en RXR, xenobiotica zoals vele geneesmiddelen binden aan PXR en CAR. RXR heeft een bijzondere functie omdat het als heterodimere partner met andere nucleaire receptoren een DNA-bindend complex aangaat.

Een voor de voeding heel belangrijke groep van nucleaire receptoren zijn de drie “Peroxisome Proliferator Activating Receptors” die in verschillende organen tot expressie komen:

PPAR α	bruin vetweefsel, lever, darm >> nier, hart, spier.
PPAR β/δ	maag, nier, hart > vele andere weefsels.
PPAR γ	vetweefsel > colon, immuun systeem, retina.

Deze receptoren binden vetzuren, met name meervoudig onverzadigde vetzuren, die ook als visvetzuren bekend zijn omdat zij in hoge concentratie in vette vis voorkomen.

Ook in de darm spelen PPARs waarschijnlijk een grote rol voor de darmgezondheid. Het is bekend dat vooral PPAR α in de dunne darm tot expressie komt terwijl PPAR γ in de dikke darm een rol speelt. PPAR β/δ komt in de hele darm tot expressie en heeft waarschijnlijk een additionele functie in response op lipiden en hun metabolieten. Binnen een recent gestart IOP-genomics project dat zich met de invloed van voeding op darmgezondheid bezighoudt onderzoeken we hoe vetzuren de genexpressie in epitheelcellen van de dunne darm reguleren en welke rol PPAR α hierbij speelt.

Een andere groep van transcriptiefactoren zijn de zogenoemde SREBPs (sterol regulatory element binding proteins), eiwitten die in het endoplasmatische reticulum gelokaliseerd zijn en na activatie naar de kern gaan en aan de specifieke bindingsplaatsen van targetgenen binden. Er zijn drie SREBPs: SREBP1a/1c zijn voor vetzuren en hun metabolisme belangrijk en SREBP2 vooral voor het cholesterolmetabolisme. Door het baanbrekende werk van groepen zoals die van Brown & Goldstein zijn een groot aantal SREBP1/2 targetgenen bekend. Hoe belangrijk SREBPs voor het vetmetabolisme in de lever zijn is duidelijk geworden uit resultaten die werden verkregen met transgene muizen die één van deze SREBPs tot overexpressie brengen. Vooral de *Srebp1a* muis heeft een lever die wit van vet is en heel gevoelig voor bepaalde stress. Disfunctie van nucleaire receptoren kan dus leiden tot orgaanschade en ziekte.

Wij kunnen deze kennis over transcriptiefactoren gebruiken om gunstige effecten van voedingsstoffen te verklaren of te voorspellen. Waarom zijn bijvoorbeeld de meervoudig onverzadigde vetzuren uit de vette vis zo gezond? Een aantal mechanismen zijn ondertussen opgehelderd welke deze positieve effecten van deze vetzuren kunnen verklaren. Zij worden door cellen zoals levercellen opgenomen en binden met relatief hoge affiniteit aan PPAR α , hierdoor worden genen voor de vetzuuroxidatie opgereguleerd. Verder wordt de transcriptionele activiteit van SREBP1 geremd met als gevolg dat de vetzuur- en triglyceridesynthese verminderd wordt. De consequentie is dat PUFAs de triglyceride niveaus verlagen wat gunstig is voor hart en bloedvaten. Dus laten wij meer vette vis eten. Wat een geluk dat net het haringseizoen is begonnen.

Het ingenieuze sensorsysteem van cellen om op voedingssignalen te reageren maakt het mogelijk dat cellen snel de veranderde hoeveelheid signaalmoleculen kunnen meten. Vetzuren betekenen geconcentreerde energie, heel kostbaar maar ook heel gevaarlijk, want een cel die bezig is vrije vetzuren te verwerken is extra gevoelig voor stress, voor extra signalen, met name ontstekingssignalen. Ziekten beginnen vaak met een teveel aan immuunsignalen die gerelateerd zijn aan een ontstekingsbron. Deze signalen zijn meestal zogenoemde cytokines, een soort alarmsignaal van cellen, zeker voor metabool actieve cellen zoals levercellen. Mijn stelling is nu dat voedingsgerelateerde ziekten beginnen met een overmaat aan signalen, waardoor de cellulaire sensorsystemen overbelast raken en celschade ontstaat en op lange termijn ziekte.

Ik wil u dat aan de hand van het acuut fase respons in de lever uitleggen. De lever is het controleorgaan voor de regulatie van het metabolisme. Tijdens vasten zijn hoge concentraties van vrije vetzuren in het bloed aanwezig. Levercellen nemen deze vrije vetzuren op waarna vervolgens door PPAR α een groot aantal genen gereguleerd wordt. Er vindt een metabole herprogrammering plaats. Komen er bacteriën of bepaalde bacteriële membraancomponenten zoals lipopolysaccharide in het bloed dan worden er door macrofagen cytokines gevormd die in levercellen de zogenoemde acuut fase induceren. Vervolgens worden heel snel nucleaire receptoren door fosforylering door stresskinasen geïnactiveerd. Bovendien worden deze receptoren ook op transcriptieniveau down-gereguleerd. Hierdoor vindt in mindere mate vetzuur-afhankelijke genregulatie plaats. Vet in de lever of in andere organen dan het vetweefsel is gevaarlijk, zeker indien dit gepaard gaat met een chronische ontsteking of verhoogde cytokineniveaus. De tweede hit is teveel voor cellen en door veel celschade kunnen ziekten ontstaan. Bij ziektepreventie door gezonde voeding is het belangrijk om deze “second hit” te voorkomen of af te remmen. Het onderzoek hiernaar staat boven aan ons programma.

We hebben onze genomische erfenis uit ons evolutionaire verleden en daarmee moeten we het doen. Ons genoom is geoptimaliseerd in tijden van jagers en verzamelaars, in tijden van soms overvloed en soms schaarste. Hierdoor zijn we uitgerust met genen die heel efficiënt met energie omgaan. En omdat we niet meer in het Paleolithicum maar sinds enkele generaties in de Moderne Tijd van de energieovervloed leven (in de westerse wereld) kunnen ons deze spaarzame genen zoals de PPARs nog “fataal” worden.

We kunnen dus last van onze genen hebben. Zij bepalen of we dik of dun zijn, zij bepalen of voeding ons gezond of ziek maakt. Welke genen hierbij een prominente rol spelen weten we nog niet, maar door de nieuwste wetenschappelijke ontwikkelingen zijn wij voedingsonderzoekers in staat om met verhoogde snelheid naar de invloed van voeding op al onze genen te kijken. We kunnen de expressie van alle menselijke genen, bijvoorbeeld met behulp van microarrays, onderzoeken. En het toverwoord heet Nutrigenomics, een samenvoeging van “Nutrition” en “Genomics” of ook “Nutritional Genomics”. Het is moleculair voedingsonderzoek met de power van genomicsmethoden. Dat is ook de missie van het “Centre for Human Nutrigenomics” waarvan wij, naast andere Nederlandse groepen die zich met Nutrigenomics onderzoek bezig houden, lid zijn.

Genomics is de wetenschap van genomen. Een genoom omvat de volledige DNA-sequenties van alle chromosomen, de software die organismen laat functioneren. Ondertussen is de informatie van heel veel verschillende genomen bekend, van E. Coli tot Gist, van Arabidopsis tot Rijst, van C. Elegans tot Drosophila, van de Muis tot de Mens en steeds meer genomen zullen volgen. Er is nog veel werk te doen om de functie van al onze, waarschijnlijk 30.000 - 40.000, genen te bepalen en hun relevantie voor de gezondheid van de mens. Maar de mogelijkheden zijn enorm en op dit moment is ook in Nederland met veel geld een inhaalrace begonnen om de internationale achterstand op Genomics gebied weg te werken.

De mogelijkheden voor onbegrip of misverstand zijn bij zoiets als het humane genoom en de implicaties ervan groot. Onze genen bepalen niet alles, maar ze zijn zeker een soort startpunt dat niet te veranderen is. Heel veel andere dingen hebben we zelf in de hand zoals omgevingsfactoren, maar de genen zijn niet te veranderen. Wel is de expressie van deze genen (hoe vaak ze worden afgelezen) te veranderen, bijvoorbeeld door gezonde voeding, een van de onderwerpen van het Nutrigenomics onderzoek.

Je zou je kunnen voorstellen dat als we op een gegeven moment weten hoe voeding onze genen reguleert, we met een gen-paspoort naar de supermarkt gaan en hier, in plaats van niet selectieve aanbiedingen en koopjes, een op ons genoom toegepaste lijst met voedingsadviezen krijgen. We laten ons bloed analyseren of er een tekort aan een bepaald nutriënt is en of de lipidenwaarde iets aan de te hoge kant is. De chip houdt bij wat we de afgelopen keren hebben gekocht en komt met nieuwe variaties en de nieuwste producten uit de afdeling “Designer en Functional Foods”. In principe is dat denkbaar, en waarschijnlijk over een aantal jaren ook mogelijk, maar of de consument het ook wil is nog iets anders. Ook de ethische problemen die aan dergelijke genpasporten verbonden zijn worden zeker in de toekomst een belangrijk onderwerp voor debat. Maar voordat het überhaupt zover is moet nog veel Nutrigenomics onderzoek gedaan worden en veel geld worden geïnvesteerd. We willen er met ons onderzoek aan bijdragen alle genen in kaart te brengen die via voedingscomponenten gereguleerd worden, niet zo zeer voor het ontwikkelen van een genpaspoort, maar omdat ziekte voorkomen beter is dan genezen.

In de discussie over de kansen en mogelijke problemen van Nutrigenomics is het belangrijk om een aantal dingen uit elkaar te houden omdat anders onnodige verwarring kan ontstaan. Nutrigenomics heeft bijvoorbeeld in eerste instantie helemaal niets met genetisch gemodificeerd voedsel of organismen (GMOs) te maken. Nutrigenomics is onderzoek van de effecten en interactie van voeding op en met onze genen. Maar uit Nutrigenomics en ander onderzoek kan op een gegeven moment wel het idee worden afgeleid dat het goed zou zijn om bijvoorbeeld bepaalde nutriënten die een positief effect op onze gezondheid hebben door genetische modificatie in het voedsel te verhogen. Voor onderzoek naar de veiligheid van dergelijk GM-voedsel kunnen dan weer genomics methoden worden gebruikt.

Laten we nu de kansen en de power van Nutrigenomics onderzoek aan de hand van voorbeelden bespreken. Het vetweefsel heeft behalve de functie van vetopslag een belangrijke endocriene functie, zo blijkt uit onderzoek van de laatste jaren. Lange tijd werd gedacht dat vetcellen alleen maar met veel vetdruppeltjes gevulde en dus niet interessante cellen zijn, maar dat klopt helemaal niet. Zij zijn in staat om een hele batterij aan eiwitfactoren te secreteren, kenmerken van een endocrien actief orgaan. Onder andere maakt een vetcel, afhankelijk van de stimulus, factoren zoals leptine, TNF α , resistine of een door Sander Kersten ontdekte factor: de fasting induced adipose factor (FIAF), een eiwit wiens functie op dit moment in onze groep met behulp van conditionele knock-out muizen in kaart wordt gebracht. Deze factoren zijn waarschijnlijk signaalmoleculen naar de rest van het lichaam die aangeven hoe groot het vetweefsel is, hoe groot dus de reserve is die in tijden van schaarste het overleven mogelijk maakt.

Ons lichaam kan door zijn eiwit- en lipidenvoorraad een hele tijd zonder voeding. Vet speelt hier natuurlijk een bijzonder belangrijke rol omdat het de meeste energie oplevert. Korte tijd nadat de voorraden aan koolhydraten zijn opgebruikt, is een hoge concentratie aan vrije vetzuren van het vetweefsel afkomstig in het bloed te meten. En dat betekent: Honger!

Sander Kersten heeft muizen voor een aantal uren laten vasten en vervolgens met behulp van zogenaamde microarrays waarop duizenden genen van de muis zijn opgebracht de genexpressie van genen in de lever gemeten. Er zijn duidelijke verschillen tussen 2.5, 5 en 24 uur na het begin van het vasten te meten. Wat we zien is de genexpressie signatuur van het vasten response van de lever. Deze genexpressie signatuur is heel kenmerkend en reproduceerbaar voor elk tijdstip van het vasten, een soort vingerafdruk van de honger. We weten ook dat heel veel veranderingen in genexpressie veroorzaakt worden door vrije vetzuren uit het vetweefsel. Een belangrijke conclusie van dit Nutrigenomics experiment is dat tijdens vasten de lever genexpressie geherprogrammeerd wordt door vrije vetzuren die hele krachtige signaalmoleculen van de honger zijn. Dat heeft in het geval van honger of vasten nut, want het lichaam heeft onder andere glucose nodig. Inderdaad wordt de glucosesynthese, de gluconeogenese, door vetzuren in een PPAR α afhankelijke reactie opgereguleerd. Maar onder condities van overgewicht of obesitas (BMI > 30) zijn er ook duidelijk verhoogde serumconcentraties vrije vetzuren en consequent maakt de lever extra glucose aan. Een fout “honger” signaal dus in een overvoed lichaam met als gevolg een verhoogde kans om Diabetes type II te ontwikkelen.

Dit experiment laat duidelijk zien dat zulk onderzoek leidt tot de ontdekking van genen met relevantie voor voeding en gezondheid. Je kunt natuurlijk ook kijken wat er gebeurt als je in plaats van niets bepaalde voedingscomponenten gaat innemen, bijvoorbeeld de effecten van verzadigde vetzuren versus onverzadigde vetzuren op de genexpressie gaat bestuderen.

We gebruiken de volgende strategie: 1. We gaan ervan uit dat een verandering in genexpressie door nutriënten wordt veroorzaakt door transcriptionele controle door bepaalde transcriptiefactoren (b.v. nucleaire receptoren). 2. We willen alle voor nutriënten belangrijke transcriptiefactoren identificeren. 3. We willen vervolgens alle targetgenen van deze transcriptiefactoren in kaart brengen.

Is dat soort onderzoek nu relevant? We zijn er absoluut van overtuigd omdat het voorkomen of een doelgerichte behandeling van voeding-gerelateerde ziekten zoals obesitas of diabetes type II alleen mogelijk is als we het ontstaan van deze ziekten begrijpen. We onderzoeken b.v. in een door het Diabetes Fonds gesubsidieerd project welke rol verhoogde vetzuurspiegels bij het ontstaan van Diabetes II spelen.

Een bepaalde genetische predispositie, veroudering of obesitas kunnen lijden tot resistentie van spieren voor insuline, dat wil zeggen de spiercellen zijn ongevoelig voor de normale insuline niveaus. Het lichaam probeert te compenseren door verhoogde aanmaak van insuline. Hierdoor verhoogde lipolyse in het vetweefsel leidt tot verhoogde niveaus van vrije vetzuren in het bloed. Zoals gezegd betekenen verhoogde vetzuurniveaus in het bloed een “honger” signaal. De lever maakt als reactie hierop meer

glucose (aan wat in feite onnodig is), wat op lange termijn via verlaging van de insuline secretie uit β Cellen tot slechtere glucose tolerantie en Diabetes type II kan leiden.

Voeding en de juiste respons van het lichaam is dus duidelijk een kwestie van balans. In tijden van overvloed is een signaal dat voorbehouden is voor tijden van schaarste fataal en leidt tot een toestand van metastabiliteit en disbalans en uiteindelijk tot ziekte. Gezonde voeding moet zoets voorkomen. Nutrigenomics onderzoek kan hierbij helpen. Om snel een overzicht over de gezondheidstoestand van het lichaam te krijgen is het denkbaar in de toekomst genexpressie signaturen van bijvoorbeeld humane leukocyten te meten. Deze cellen zijn makkelijk te verkrijgen.

We onderzoeken momenteel de mogelijkheid de genexpressie van lymfocyten te gebruiken voor moleculair voedingsonderzoek. Uit onderzoek in de USA van de groep van Louis Staudt (NIH) blijkt dat met behulp van zogenaamde lymfochips diagnoses kunnen worden gesteld met betrekking tot de activatie-status van leukocyten, de toestand van het individuele immuunsysteem en zelfs welk virus voor bepaalde infecties verantwoordelijk is. Het is denkbaar dat deze leukocyten ook op nutriënten met een specifieke gen expressie signatuur reageren, dat nutriënten dus een soort genetische vingerafdruk achterlaten. We beginnen met verschillende vetzuren en brengen de vetzuurafhankelijke genexpressie van leukocyten in kaart. Leukocyten brengen PPAR α en γ tot expressie, afhankelijk van hun differentiatie status, dus een specifieke response in genexpressie is te verwachten. Het zou fantastisch zijn, je neemt bloed af van iemand en binnen een dag weet je hoe gezond iemand is. Maar voordat wij zo ver zijn moet veel onderzoek worden gedaan en veel data worden verwerkt.

Hiervoor heb je bioinformatica nodig. Het gebruik van (Nutri)genomics technieken vereist door het genereren van een enorme hoeveelheid data de toepassing van (bio)informatica. Het gebruik van databanken met geninformatie is voor ons onderzoek onmisbaar. We kunnen sinds kort door een NWO subsidie behalve de publieke genbank ook de commerciële Celera databank met de volledige informatie over het humane- en muisgenoom gebruiken. Onze eigen doelstelling is het ontwikkelen van een databank met gegevens over alle voor voeding relevante genen en expressiepatronen voor de voorspelling van effecten van voedingsinterventies op de humane gezondheid.

Wat gaan wij de komende jaren doen? Wij gaan naast de holistische Nutrigenomics benadering met betrekking tot de genexpressie signaturen vooral functionele Nutrigenomics toepassen voor het bestuderen van: opname transporter voor nutriënten en de regulatie ervan, transcriptie factoren die een belangrijke rol spelen bij nutriënten afhankelijke genregulatie, en de target genen van deze transcriptiefactoren en daarmee van nutriënten. Wij gebruiken technieken zoals RNA interference, gebruik van recombinanten adenovirussen en Tet-on constructen om de niveaus van de transcriptiefactoren te verhogen of te verlagen en daarmee hun rol te definiëren. De kennis over nutriënten transporter kan worden gebruikt voor de optimalisatie van de beschikbaarheid van nutriënten, de kennis over transcriptiefactoren voor het high-through-put screenen van potentiële liganden uit de voeding die als antagonisten of agonisten kunnen worden toegepast. Onze verzamelde kennis over genen, eiwitten, en

functies kan worden toegepast voor moleculair epidemiologische studies of voor genexpressie signatuur analyses van proefpersonen voor de karakterisering van hun “moleculaire” gezondheidsstatus. Zo kan moleculair voedingsonderzoek dienen om gezond en veilig voedsel te ontwikkelen en ziektes te voorkomen.

Wat betekent dat allemaal voor de voedingsstudent nu en in de toekomst? Het is zeker: wij hebben vele enthousiaste studenten nodig die voedingwetenschappen in Wageningen willen bestuderen. Want ziekte voorkomen is beter en waarschijnlijk meestal ook goedkoper dan genezen. Om studenten enthousiast te krijgen dat ze b.v. moleculaire voedingswetenschap willen studeren, moeten wij ze eerst ervan overtuigen dat ze van deze wetenschap kunnen genieten. Ik geniet van wetenschap elke dag opnieuw. Het is prachtig, je ontdekt dingen die nog niemand eerder heeft ontdekt, jij bent de eerste en jij hebt het voorrecht om het anderen te vertellen. Dat kunnen genieten is belangrijk voor goede wetenschap en dat moeten wij op onze studenten overbrengen. Laten wij even kijken hoe Harry Potter van de wetenschap geniet.

Ik denk dat hij in principe wel ervan geniet maar de docent Prof. Severus Sneek, leraar in de toverdranken, is niet de meest motiverende onderwijzer, meer iemand die bang maakt. Maar Harry en met hem vele fans genieten van de tovenaarskunst, het is hun wetenschap. De echte wetenschap is voor velen nog steeds een soort tovenaarskunst, zeker de Genomics en de moleculaire biologie, soms helaas ook zwarte magie en dus niet aantrekkelijk. Maar zouden wij enkele Harry Potter fans ervan kunnen overtuigen dat ze bij ons verder kunnen toveren, als goede tovenaars met moleculen kunnen spelen en elke dag nieuwe trucs kunnen verzinnen dan denk ik wordt deze Universiteit snel te klein. In onze vakken “Moleculaire Voedingsleer 1, 2 en 3” gaan wij alles uit de kast halen om met stimulerende colleges, spannende practica en boeiende web-applicaties studenten niet bang te maken maar te motiveren en stimuleren ook van deze wetenschap te genieten. Het is een levenswetenschap.

Je kunt natuurlijk nog van meer dingen genieten, zoals van kunst, van het eten, van de muziek, van de literatuur of je familie. Geniet van je leven, iets wat in dit schitterende landschap van Nederland zeker mogelijk is.

Dat ik hier nu sta en kan genieten heb ik niet alleen aan mijzelf te danken maar vooral aan een aantal mensen, welke mij zeer op mijn levensweg hebben geholpen. Het is een weg die in Brühl begon en mij via Freiburg, Heidelberg en Groningen naar Wageningen voerde.

Brühl: Ik wil als eerste mijn ouders bedanken. Liebe Eltern, ich dank Euch ganz herzlich für eure Unterstützung vom Beginn im Keller unseres Hauses bis heute. Ich bin sehr froh, dass Ihr zusammen mit Andreas, Bernd und Beate, meine Schwiegereltern Reina und Klaas und meiner Schwägerin Jose, heute hier sein könnt und diesen festlichen Tag miterlebt.

Freiburg: Hier ben ik afgestudeerd en hier op de hoogste verdieping van het scheikunde gebouw heb ik mijn promotie onderzoek doorgevoerd over het transport van organische

kationen in de lever. Met veel verdriet moest ik twee dagen geleden horen dat mijn promotor Prof. Gerhard Kurz 4 dagen geleden is overleden. Lieber Herr Kurz, Sie haben mir die Liebe zum Molekül und zur Biochemie beigebracht, ich war fasziniert von ihrer Liebe zur Literatur, es ist sehr schade, dass Sie diesen Tag nicht mehr mit erleben konnten. Sie wären sicher heute sehr stolz gewesen, dass einer ihrer Schüler Professor für Ernährungsbiochemie ist.

Groningen: Hooggeleerde Jansen, hoogleraar Gastroenterologie, beste Peter. Jij belde mij op een maandag in het voorjaar van 1993 in het Duitse Kankercenter in Heidelberg op of ik zin had naar Groningen te komen om een transportgroep in je lab op te zetten. Ik heb deze stap nooit berouwd en je vertrouwen in mij nooit vergeten. Het waren zeer productieve jaren met publicaties waaronder een met > 400 de eerste plaats van het science citation score (94-99) van het AZG haalde. Hartelijk bedankt. Ik hoop dat wij straks weer van NWO de kans krijgen om samen te werken.

Zeer geleerde Moshage, beste Han: Jij hebt mij veel geholpen om mijn weg te vinden in Nederland, het begin was moeilijk met taal, gebruiken en andere startproblemen. Maar jij hielp. Jij was altijd een heel aangename collega en van je grappen heb ik altijd genoten. Bedankt voor alles, ook voor de advertentie.

Hooggeleerde Kuipers, Hoogleraar Kindergeneeskunde, beste Folkert: Zonder jou was de start in Groningen veel moeilijker geweest. Wij mochten je lab gebruiken en onze eerste experimenten doen. Jij stond en staat altijd open voor een interessante proef. Ik hoop op verdere samenwerking in de toekomst, er is veel te doen.

Hooggeleerde Meijer, Hoogleraar Farmacologie Universiteit Groningen, beste Dirk, ik wil je bedanken voor de prettige en vruchtbare samenwerking over het transport van organische kationen in de lever. De AIO van het NWO project van toen is nu gelukkig Postdoc bij mij in Wageningen. Bedankt.

Beste Aio's, voormalige Aio's, postdocs en analisten: Bedankt voor al jullie excellente werk, ik had het prima naar mijn zin in Groningen, ook ik vond het moeilijk om jullie te verlaten om naar Wageningen te gaan. Maar ik heb er ondertussen vertrouwen in dat jullie het ook zonder mij kunnen.

Wageningen: Hooggeleerde Kok, Hoogleraar Voeding en Gezondheidsleer, beste Frans, ik wil je danken voor je enthousiasme voor Nutrigenomics en je ondersteuning tot nu toe. Jij had al vroeg het juiste gevoel over de moleculaire toekomst van Voeding.

Hooggeleerde Hautvast, Emeritus hoogleraar Voeding en Gezondheidsleer, beste Jo. Dat ik nu in je voormalige kamer zit, oog in oog met Eijkman is een extra stimulans voor mij, Bedankt voor je belangstelling en je ondersteuning, zonder jouw hulp was het lab niet wat het nu is.

Beste Sander, Guido, Elgin, en alle anderen in het lab (Stéphan, Meike, Heleen, Fokko, Jan) ik dank jullie voor het vertrouwen tot nu toe. Ik hoop op een briljante toekomst voor ons allen, de mogelijkheden zijn fantastisch!

Bedankt ook alle andere leden van de afdeling voor de prettige sfeer en voor de hulp.

Beste Thera, ik wil je danken voor alles, zonder jou stond ik hier zeker niet. Wij hebben een prachtige dochter, Annelotte, die blijkbaar heel erg van het leven geniet. Ik geniet en hou van jullie.

Ik ben aan het einde van mijn 45 minuten reis gekomen en ik wil nu graag met u samen van een hapje en een drankje genieten.